

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

23.08.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 8 月 1 8 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 2 0 7 7 1 8
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 2 0 7 7 1 8]

REC'D 15 OCT 2004

WIPO

PCT

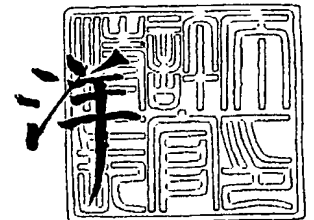
出 願 人 大正製薬株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 9 月 3 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願

【整理番号】 00MH-P3530

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 富沢 一雪

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 龍田 大

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 吉田 知典

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 横尾 千尋

【特許出願人】

【識別番号】 000002819

【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

【代表者】 上原 明

【代理人】

【識別番号】 100115406

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐鳥 宗一

【電話番号】 03-3985-1147

【選任した代理人】

【識別番号】 100122437

【弁理士】

【氏名又は名称】 大宅 一宏

【選任した代理人】

【識別番号】 100074114

【弁理士】

【氏名又は名称】 北川 富造

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003551

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9703058

【プルーフの要否】 要

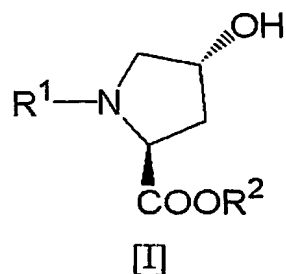
【書類名】 明細書

【発明の名称】 cis-4-フルオロ-L-プロリン誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

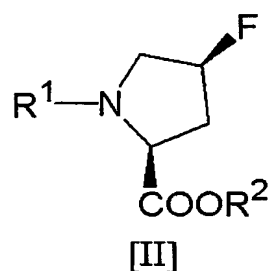
【請求項1】 式[I]

【化1】



(式中、 R^1 は α -アミノ基の保護基を示し、 R^2 はカルボキシル基の保護基を示す。) で表される trans-4-ヒドロキシー-L-プロリン誘導体に、フッ化水素捕捉剤の存在下、N, N - ジエチル - N - (1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル) アミンを反応させることを特徴とする、式[II]

【化2】



(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同意義を示す。) で表される cis-4-フルオロ-L-プロリン誘導体の製造方法。

【請求項2】 α -アミノ基の保護基がベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、フタロイル基又はトリチル基、カルボキシル基の保護基がメチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-ニトロベンジル基、アリル基、フェナシル基、トリクロロエチル基又はベンズヒドリル基で

ある請求項 1 記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬・農薬の合成中間体として有用な cis-4-フルオロ- γ -プロリン誘導体の製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

trans-4-ヒドロキシー- γ -プロリン誘導体の 4 位水酸基をフルオロ基に変換する方法としては、以下の三つの手法が通常主に用いられている。

【0003】

一つ目の方法は、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリドを用いる方法である。この方法は、目的とする cis-4-フルオロ- γ -プロリン誘導体を好収率で与えるが、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリドは熱安定性が悪く爆発性を有しており、かつ高価であるため、実用的な方法ではない（非特許文献 1）。

二つ目の方法は、4 位水酸基を脱離基に変換した後にフルオロ基へ変換する方法である（非特許文献 2）。この方法は、脱離基の β 脱離に起因するオレフィン体の副生により目的物の収率が低下し、実用性に乏しい。

【0004】

三つ目の方法は、石川試薬（N, N - ジエチル - N - (1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル) アミン）を用いる方法である。この方法は爆発の危険性が低く、安価であり、1 段階でフルオロ基を導入できる点で優良な方法と考えられるが、反応中に発生するフッ化水素により、反応基質や生成物の分解及び反応缶の腐食を引き起こすなどの問題点がある。特にアミノ酸保護基として汎用性の高い α -アミノ基のウレタン型保護基を有するアミノ酸基質は分解され易く、限定された反応条件が必須となり、その収率等は満足いくものではない。

【非特許文献 1】

Luc Demange et al., Tetrahedron Lett., 39, 1169(1998).

【非特許文献 2】

G.Giardina et al., Synlett, 1, 55(1995).

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、従来、trans-4-ヒドロキシ-L-プロリン誘導体に適用されているフッ素化方法よりも、より効率的かつ安全な実用的製造方法を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意検討した結果、trans-4-ヒドロキシ-L-プロリン誘導体に、フッ化水素捕捉剤の存在下、石川試薬を反応させることにより、cis-4-フルオロ-L-プロリン誘導体を従来法よりも高立体選択的かつ好収率で得る実用的製造方法を見出し、本発明を完成した。また本発明は α -アミノ基のウレタン型保護基を有するアミノ酸基質においても、穏和な条件下で適用可能であることを見出した。

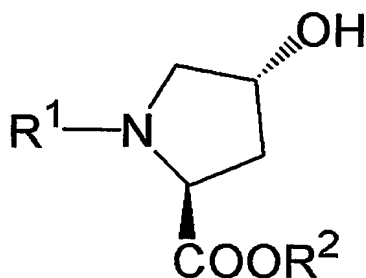
【0007】

すなわち、本発明は、

(1) 式[I]

【0008】

【化 3】



[I]

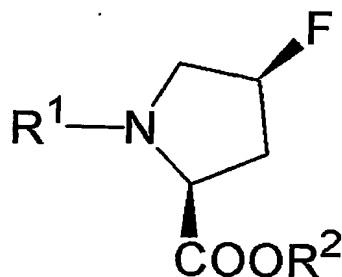
【0009】

(式中、R¹は α -アミノ基の保護基を示し、R²はカルボキシル基の保護基を示す。)で表されるtrans-4-ヒドロキシ-L-プロリン誘導体に、フッ化水

素捕捉剤の存在下、N, N - ジエチル - N - (1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロピル) アミンを反応させることを特徴とする、式[II]

【0010】

【化4】



[II]

【0011】

(式中、R¹ 及び R² は前記と同意義を示す。) で表される cis-4-フルオロ-L-プロリン誘導体の製造方法。

(2) α-アミノ基の保護基がベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、フタロイル基又はトリチル基、カルボキシル基の保護基がメチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-ニトロベンジル基、アリル基、フェナシル基、トリクロロエチル基又はベンズヒドリル基である (1) 記載の製造方法である。

【0012】

trans-4-ヒドロキシ-L-プロリン誘導体の4位水酸基の石川試薬によるフッ素化は、前述のごとく発生するフッ化水素により α-アミノ基のウレタン型保護基 (tert-ブトキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基等) が分解し、収率、純度が大幅に低下する。本発明は、当該反応で発生するフッ化水素を捕捉し、副反応を高度に抑制し、かつ反応缶の腐食を回避することを目的にフッ化水素捕捉剤の存在下に石川試薬を用いて trans-4-ヒドロキシ-L-プロリン誘導体の4位水酸基をフッ素化することを特徴としている。

【0013】

本発明による副反応抑制効果により、室温におけるtrans-4-ヒドロキシ-L-プロリン誘導体のフッ素化反応も可能となった。更に石川試薬の減量、反応時間の短縮も可能となり、cis-4-フルオロ-L-プロリン誘導体を高立体選択的、好収率で得ることに成功した。

【0014】

以下、本発明を詳細に説明するが例示されたものに特に限定されない。

α -アミノ基の保護基とは、各反応において保護基として働く基であればよく、ウレタン型、アシル型等の保護基を示し、例えばベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、フタロイル基、トリチル基が挙げられ、好ましくはベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基である。

【0015】

カルボキシル基の保護基とは、各反応において保護基として働く基であればよく、例えばメチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-ニトロベンジル基、アリル基、フェナシル基、トリクロロエチル基、ベンズヒドリル基が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、tert-ブチル基である。

【0016】

フッ化水素捕捉剤とは、例えばフッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウムが挙げられ、好ましくはフッ化ナトリウムである。

【0017】

【発明の実施の形態】

【0018】

原料であるtrans-4-ヒドロキシ-L-プロリン誘導体は、例えば Tetrahedron Letters 31(51), 7403-7406(1990)、Tetrahedron Letters 39(10), 1169-1172(1998)などに記載されている製法を参考に合成することができる。

【0019】

本発明におけるcis-4-フルオロ-L-プロリン誘導体は、trans-4-ヒドロキシー-L-プロリン誘導体とフッ化水素捕捉剤を加えた反応溶媒に、冷却下、石川試薬を加えた後、適当な反応温度で攪拌することにより得られる。

【0020】

使用可能なフッ化水素捕捉剤としては、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム等であり、特にフッ化ナトリウムが望ましい。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、酢酸エチル、トルエン、アセトニトリル等の反応に関与しない溶媒が使用できる。反応温度としては、0℃から反応溶媒還流温度までの間から適宜選定すればよい。石川試薬の量は、trans-4-ヒドロキシー-L-プロリン誘導体に対し、1当量以上3当量以下、望ましくは1.2～1.9当量である。フッ化水素捕捉剤の量は、trans-4-ヒドロキシー-L-プロリン誘導体に対し、1当量以上3当量以下、望ましくは1.2～1.9当量である。反応の終点は、原料であるtrans-4-ヒドロキシー-L-プロリン誘導体の消失を薄層クロマトグラフィー又は高速液体クロマトグラフィーで観察することにより決定される。

【0021】

【実施例】

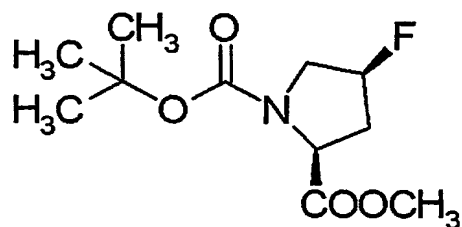
以下、実施例により本発明の方法をより具体的に説明するが、例示されたものに特に限定されない。石川試薬とはN, N - ジエチル - N - (1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル) アミンである。

【0022】

実施例1

(2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボン酸メチルの合成

【化5】



【0023】

(2 S, 4 R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸メチル (4.91g) とフッ化ナトリウム (1.01g) をジクロロメタン (50mL) に懸濁し、氷冷下、石川試薬 (4.35mL) を加え、ゆっくり室温まで昇温した後、20時間撹拌した。反応後、反応液を氷冷飽和重曹水 (70mL) に注ぎ、次いで有機層と水層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、この抽出液と先ほど得た有機層とを合せ、10%硫酸水素カリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後、溶媒及び石川試薬の分解物 (N, N - ジエチル - 2, 3, 3, 3 - テトラフルオロプロピオンアミド) を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 0 : 1) に付し、表題化合物 (4.61g、無色油状物) を得た。

ESI-MS : m/z 270 ($[M+Na]^+$).

1H -NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 5.21(dm, J=52.5Hz, 1H), 4.60-4.35(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.95-3.35(m, 2H), 2.60-2.10(m, 2H), 1.50(s, minor conformer) and 1.42(s, major conformer)(9H).

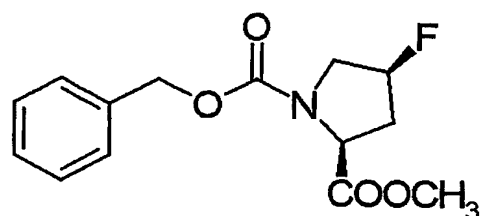
【0024】

実施例 2

(2 S, 4 S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボン酸メチルの合成

【0025】

【化6】



【0026】

(2S, 4R) - 1-ベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸メチル (306mg) とフッ化ナトリウム (55mg) をジクロロメタン (1.8mL) に懸濁し、氷冷下、石川試薬 (293mg) を加え、ゆっくり室温まで昇温した後、20時間攪拌した。反応後、反応液を氷冷飽和重曹水 (5 mL) に注ぎ、次いで有機層と水層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、この抽出液と先ほど得た有機層とを合せ、10%硫酸水素カリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後、溶媒及び石川試薬の分解物 (N, N-ジエチル-2, 3, 3, 3-テトラフルオロプロピオンアミド) を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 0 : 1) に付し、表題化合物 (227mg、無色油状物) を得た。

【0027】

ESI-MS : m/z 304 ($[M+Na]^+$).

1H -NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 7.41-7.25 (m, 5H), 5.33-5.06 (m, 3H), 4.65-4.50 (m, 1H), 3.75 (s, 1.5H) and 3.65 (s, 1.5H), 3.97-3.60 (m, 2H), 2.61-2.21 (m, 2H).

【0028】

【比較例】

以下に本発明の例として、trans-4-ヒドロキシ-L-プロリン誘導体である (2S, 4R) - 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸メチルの4位フッ素化の検討結果を示す (反応溶媒: ジクロロメタン)。参考までに、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリドを用いた場合の同化合物のフッ素化の収率は81%である (Tetrahedron Letters 39(10), 1169-

1172(1998))。

【0029】

【表1】

Entry	石川試薬 (モル当量数)	反応温度 (°C)	反応時間 (hrs)	フッ化水素捕捉剤 (モル当量数)	収率 (%)
1	1.9	12	20	なし	14
2	1.9	12	20	NaF (1.9)	85
3	1.2	21	8	NaF (1.2)	85

【0030】

本発明により、副反応を抑制し、好収率かつ穏和な条件で目的とするcis-4-フルオロ-L-プロリン誘導体を得ることが出来た。また、本手法は従来法より高い収率で目的物が得られる、より安全で実用的な方法であると考えられる。

【0031】

【参考例】

以下に本発明により得られた(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸メチルを出発原料に用いて、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPPIV) 阻害活性を有するシアノピロリジン誘導体(2S, 4S)-4-フルオロ-1-{[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)アミノ]アセチル}ピロリジン-2-カルボニトリルモノベンゼンスルホン酸塩の合成例を参考として記載する。

【0032】

I. (2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸の合成

(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸メチル(5.00g)をメタノール(30mL)に溶解し、氷冷攪拌下、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(12mL)を徐々に滴下した。室温にて2時間攪拌後、メタノールを減圧留去し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄した後、10%硫酸水素カリウム水溶液(70mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液

を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテル (20mL) を加え、析出結晶を濾取し、表題化合物 (3.91g、白色粉末) を得た。

【0033】

融点: 158-159°C.

ESI-MS: m/z 256 ($[M+Na]^+$).

1H -NMR(DMSO- d_6): δ (ppm) 12.55(brs, 1H), 5.24(dm, $J=54.4$ Hz, 1H), 4.27(dd, $J=9.3$, 9.0, 1H), 3.69-3.47(m, 2H), 2.61-2.31(m, 2H), 2.30-2.15(m, 1H), 1.41(s, minor conformer) and 1.36(s, major conformer) (9H).

【0034】

II. (2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - カルバモイル - 4 - フルオロピロリジンの合成

(2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボン酸 (70.0g) をテトラヒドロフラン (700mL) に溶解した後、-11°C に冷却し、トリエチルアミン (33.4g)、クロロ炭酸エチル (35.8g) をゆっくり加え、-15°C で30分攪拌した。続いて、反応溶液に28%アンモニア水 (73mL) を加え、-10°C で40分攪拌した後、酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合液 (4:1, 1400mL)、及び水 (230mL) を加え攪拌した。有機層と水層を分液し、水層を更に酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合液 (4:1, 350mL) で抽出した後、有機層を合せ、10%硫酸水素カリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をアセトニトリル-ジイソプロピルエーテル混合溶媒から再結晶し、表題化合物 (57.7g、白色粉末) を得た。

【0035】

融点: 172-173°C.

ESI-MS: m/z 255 ($[M+Na]^+$).

1H -NMR(DMSO- d_6): δ (ppm) 7.21(brs, major conformer) and 7.15(brs, minor conformer) (1H), 6.94(brs, 1H), 5.21(dm, $J=54.1$ Hz, 1H), 4.13(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.70-3.45(m, 2H), 2.56-2.24(m, 1H), 2.24-2.08(m, 1H), 1.41(s, minor

conformer) and 1.36(s, major conformer)(9H).

【0036】

III. (2S, 4S) - 2 - カルバモイル - 4 - フルオロピロリジン塩酸塩の合成

(2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - カルバモイル - 4 - フルオロピロリジン (122g) を酢酸エチル (400mL) に懸濁し、氷冷攪拌下、4mol/L塩酸-酢酸エチル (525mL) をゆっくり滴下した。氷冷で30分、室温で3時間攪拌した後、析出結晶を濾取し、表題化合物 (85.9g、白色粉末) を得た。

融点: 237-239°C (分解)。

ESI-MS: m/z 155([M+Na]⁺)。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm) 9.75(brs, 2H), 8.14(s, 1H), 7.72(s, 1H), 5.39(dm, J=52.4Hz, 1H), 4.30(dd, J=10.5, 3.8Hz, 1H), 3.66-3.22(m, 2H), 2.80-2.22(m, 2H)。

【0037】

IV. (2S, 4S) - 1 - クロロアセチル - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリルの合成

(2S, 4S) - 2 - カルバモイル - 4 - フルオロピロリジン塩酸塩 (2.00g) をジメチルホルムアミド (20mL) に懸濁し、氷冷下、クロロアセチルクロリド (1.48g) 及びトリエチルアミン (2.53g) を順次加え、氷冷で30分攪拌した。続いて塩化シアヌル (1.33g) を加え、氷冷で30分、室温で30分攪拌した。反応液を氷水にあけ、10分攪拌した後、析出結晶を濾取し、表題化合物 (1.76g、白色粉末) を得た。

融点: 173-175°C。

ESI-MS: m/z 213([M+Na]⁺)。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm) 5.50(dm, J=51.9Hz, 1H), 5.05-4.94(m, 1H), 4.52 and 4.39(ABq, J=14.3Hz, 2H), 3.97(dd, J=24.8, 12.3Hz, 1H), 3.75(ddd, J=39.2, 12.4, 3.3Hz, 1H), 2.64-2.22(m, 2H)。

【0038】

V. (2S, 4S) - 4 - フルオロ - 1 - { [(2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメ

チルエチル) アミノ] アセチル} ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2S, 4S)-1-クロロアセチル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (75.5g) をイソプロピルアルコール (1360mL) に懸濁し、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (88.0g) を加えた。反応液を約65℃で5.5時間、室温で1晩攪拌した後、析出結晶を濾取し、表題化合物 (66.6g、白色粉末) を得た。

融点: 146-148℃.

ESI-MS: m/z 266 ($[M+Na]^+$).

1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 5.48 (dm, $J=51.9$ Hz, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.93 (dd, $J=24.7, 12.5$ Hz, 1H), 3.72 (ddd, $J=39.7, 12.5, 3.4$ Hz, 1H), 3.38 and 3.25 (ABq, $J=16.5$ Hz, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.58-2.32 (m, 2H), 1.92 (brs, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

【0039】

VI. (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) アミノ] アセチル} ピロリジン-2-カルボニトリル モノベンゼンスルホン酸塩の合成

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) アミノ] アセチル} ピロリジン-2-カルボニトリル (222g) をメタノール (3330mL) に懸濁し、室温攪拌下、ベンゼンスルホン酸・一水和物 (169g) のメタノール溶液を徐々に滴下した。反応液を室温にて15分攪拌した後イソプロピルエーテル (3670mL) を加え、室温にて2.5時間攪拌した。析出結晶を濾取し、表題化合物 (345g、白色粉末) を得た。

融点: 220-221℃.

ESI-MS: m/z 266 ($[M+Na]^+$) (free base).

1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 8.61 (brs, 2H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 3H), 5.61-5.45 (m, 1H), 5.47 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.10 and 3.88 (ABq, $J=16.6$ Hz, 2H), 4.08 (dd, $J=24.4, 11.9$ Hz, 1H), 3.78 (ddd, $J=39.6, 11.9, 3.4$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.68-2.35 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

【0040】

【発明の効果】

本発明により、安全及び緩やかな条件下、好収率かつ高立体選択的にプロリン誘導体 4 位水酸基をフルオロ基に変換することが可能となった。

また汎用性の高い α -アミノ基のウレタン型保護基をもつアミノ酸基質においても目的とする化合物を、工業的規模で供給可能な製造方法を提供することができた。

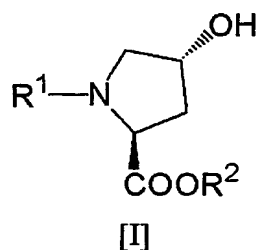
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 N, N - ジエチル - N - (1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロピル) アミン (石川試薬) を用いて、cis-4-フルオロ-L-プロリン誘導体を、安全性が高く、より緩和な条件で好収率及び高純度品を与える工業的に安価な製造方法を提供する。

【解決手段】 下記式 [I]

【化 1】



(式中、R¹ は α -アミノ基の保護基を示し、R² はカルボキシル基の保護基を示す。) で表されるtrans-4-ヒドロキシー-L-プロリン誘導体に、フッ化水素捕捉剤の存在下、N, N - ジエチル - N - (1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロピル) アミンを反応させることを特徴とする、cis-4-フルオロ-L-プロリン誘導体の製造方法。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-207718
受付番号	50301355619
書類名	特許願
担当官	大竹 仁美 4128
作成日	平成15年 9月 9日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 8月18日
【特許出願人】	
【識別番号】	000002819
【住所又は居所】	東京都豊島区高田3丁目24番1号
【氏名又は名称】	大正製薬株式会社
【代理人】	申請人
【識別番号】	100115406
【住所又は居所】	東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株 式会社 知的財産部
【氏名又は名称】	佐鳥 宗一
【選任した代理人】	
【識別番号】	100074114
【住所又は居所】	東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株 式会社 知的財産部
【氏名又は名称】	北川 富造
【選任した代理人】	
【識別番号】	100122437
【住所又は居所】	埼玉県さいたま市吉野町1-403 大正製薬株 式会社 知的財産部分室
【氏名又は名称】	大宅 一宏

特願 2003-207718

出願人履歴情報

識別番号 [000002819]

1. 変更年月日	1990年 8月22日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都豊島区高田3丁目24番1号
氏 名	大正製薬株式会社